

BEST AVAILABLE COPY

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 7/48, 35/78</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 96/24327</p> <p>(43) Date de publication internationale: 15 août 1996 (15.08.96)</p>		
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 45%; vertical-align: top;"> <p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00211</p> <p>(22) Date de dépôt international: 8 février 1996 (08.02.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/01498 9 février 1995 (09.02.95) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): HANNA, Claude [BR/FR]; 2, avenue Le-Mesnil, Fabron, F-06200 Nice (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): HANNA, Raja [BR/BR]; Jardim Paulista, Apartamento 84, Rua Caconde, 45, 01425-São Paulo, SP (BR).</p> <p>(74) Mandataire: CABINET ORES; 6, avenue de Messine, F-75008 Paris (FR).</p> </td> <td style="width: 55%; vertical-align: top;"> <p>(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p style="text-align: center;">Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00211</p> <p>(22) Date de dépôt international: 8 février 1996 (08.02.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/01498 9 février 1995 (09.02.95) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): HANNA, Claude [BR/FR]; 2, avenue Le-Mesnil, Fabron, F-06200 Nice (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): HANNA, Raja [BR/BR]; Jardim Paulista, Apartamento 84, Rua Caconde, 45, 01425-São Paulo, SP (BR).</p> <p>(74) Mandataire: CABINET ORES; 6, avenue de Messine, F-75008 Paris (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p style="text-align: center;">Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00211</p> <p>(22) Date de dépôt international: 8 février 1996 (08.02.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/01498 9 février 1995 (09.02.95) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): HANNA, Claude [BR/FR]; 2, avenue Le-Mesnil, Fabron, F-06200 Nice (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): HANNA, Raja [BR/BR]; Jardim Paulista, Apartamento 84, Rua Caconde, 45, 01425-São Paulo, SP (BR).</p> <p>(74) Mandataire: CABINET ORES; 6, avenue de Messine, F-75008 Paris (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p style="text-align: center;">Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>			

(54) Title: COMPOSITIONS HAVING DEPIGMENTING ACTIVITY, AND USES THEREOF

(54) Titre: COMPOSITIONS A ACTIVITE DEPIGMENTANTE AINSI QUE LEURS APPLICATIONS

(57) Abstract

Compositions and preparations having depigmenting activity, and the pharmaceutical and cosmetic uses thereof, are disclosed. Such plant-based compositions regulate skin pigmentation and essentially comprise a fruit extract selected from the group which consists of hydroalcoholic extracts of *Punica granatum*, *Terminalia chebula*, *Terminalia belerica* and *Cydonia oblonga*, aqueous extracts of *Punica granatum*, *Terminalia belerica*, *Cydonia oblonga* or *Phyllanthus emblica*, and extracts produced by pressing *Punica granatum*, *Terminalia chebula*, *Terminalia belerica*, *Cydonia oblonga* or *Phyllanthus emblica*, containing at least one α -hydroxyacid, ascorbic acid and at least one polyphenol as the active ingredients.

(57) Abrégé

Compositions et préparations à activité dépigmentante ainsi que leurs applications pharmaceutiques, cosmétiques ou esthétiques. Lesdites compositions à base de plantes, régulatrices de la pigmentation cutanée, comprennent essentiellement un extrait d'un fruit sélectionné dans le groupe constitué par les extraits hydroalcooliques de *Punica granatum*, *Terminalia chebula*, *Terminalia belerica*, *Cydonia oblonga*, les extraits aqueux de *Punica granatum*, *Terminalia belerica*, *Cydonia oblonga* ou *Phyllanthus emblica* et les extraits obtenus par pressage de *Punica granatum*, *Terminalia chebula*, *Terminalia belerica*, *Cydonia oblonga* ou *Phyllanthus emblica*, contenant comme substances actives au moins un α -hydroxyacide, de l'acide ascorbique et au moins un polyphénol.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

COMPOSITIONS A ACTIVITE DEPIGMENTANTE AINSI QUE LEURS APPLICATIONS.

La présente invention est relative à de nouvelles compositions et préparations à activité dépigmentante ainsi qu'à leurs applications pharmaceutiques, cosmétiques ou esthétiques.

La pigmentation cutanée des mammifères, en général, et de l'Homme, en particulier, repose sur la biosynthèse d'un pigment azoté, la mélanine, à partir de la tyrosine, dont la régulation est sous l'influence de plusieurs paramètres :

- la tyrosinase, produite par la cellule pigmentaire,
- le mélanocyte, qui sous l'influence de la lumière ultraviolette, catalyse l'oxydation de la tyrosine en dihydroxyphénylalanine (DOPA), puis en dihydroxyindole et enfin en mélanine,
- la mélanine peut ensuite subir des polymérisations oxydatives qui vont accentuer sa coloration ; ce pigment est présent sous forme d'organites, les mélanosomes, dans les dendrites des mélanocytes précités et ces mélanosomes sont ensuite transmis aux kératinocytes, qui vont transporter la mélanine jusqu'à la surface de la peau où elle sera éliminée progressivement lors de la desquamation naturelle.

La couleur de la peau et son intensité dépendent donc de la vitesse de synthèse de la mélanine, de son degré de polymérisation, de la vitesse de la desquamation et de l'épaisseur de la couche cornée qui est la couche contenant le plus de pigment.

De manière générale, pour agir de façon efficace sur la pigmentation cutanée, il est nécessaire de réduire la synthèse de la mélanine en inhibant la tyrosinase, tout en réduisant sa polymérisation et en accélérant la desquamation de la couche cornée.

La plupart des préparations dépigmentantes disponibles sont à base de substances d'origine animale, minérale ou de plantes. Toutefois, seulement un très petit nombre de ces substances présentent effectivement un effet dépigmentant ; ces substances ont pour la plupart des effets secondaires gênants, voire néfastes.

On peut citer notamment les produits mercuriels qui peuvent causer de graves intoxications ; les composés à base d'hydroquinone qui, bien que considérés à l'heure actuelle comme les agents parmi les moins irritants des agents inhibiteurs de la

tyrosinase, provoquent néanmoins une irritation et une sensibilisation importante de la peau, incompatible avec une utilisation prolongée en tant que dépigmentant, tant en dermatologie qu'en cosmétologie.

De nombreux principes actifs d'origine végétale ou extraits de plantes se sont également vus attribuer une activité dépigmentante, telle que *Aleurites Forst.*, *Aleurites fordii* Hemsl., *Mallotus Lour.*, *Mallotus japonicus Muell. Arg.*, *Sapium P. Br.*, *Sapium sebiferum Roxb.*, *Securinega comm. exjuss.* (Demande japonaise au nom de Nippon Shinyaku Co. Ltd et Sunstar Chem. Ind., n°5345720), ou les extraits d'achillée millefeuille (Gazette médicale, 1988, 95, 15, 1-3) etc....

Un topique dépigmentant doit impérativement obéir à trois règles :

- avoir un effet dépigmentant sur les seules lésions à traiter,
- ne produire ni irritation, ni pigmentation secondaire post-inflammatoire, et
- ne provoquer ni allergie, ni effet dépigmentant systémique.

Or, aussi bien les produits mercuriels que les produits à base d'hydroquinone présentent des effets secondaires qui contre-indiquent une utilisation locale répétée de ces produits ; d'autre part, parmi les substances d'origine végétale proposées dans l'Art antérieur, leur réel effet dépigmentant, pour l'ensemble des indications préconisées (pigmentation cutanée normale et ses excès : lentigo sénile, chloasma, hyperpigmentation après usage de produits photosensibilisants, tâches brunes cicatricielles), n'a pas été prouvé.

En conséquence, la Demanderesse, s'est donné pour but de pourvoir à des compositions et des préparations comprenant des substances :

- ayant effectivement un effet dépigmentant sur les seules lésions à traiter et pour l'ensemble des indications préconisées,
- ne produisant ni irritation, ni pigmentation secondaire, et
- ne provoquant ni effet dépigmentant systémique, ni allergie.

La présente invention a pour objet des compositions à base de plantes, régulatrices de la pigmentation cutanée, caractérisées en ce qu'elles comprennent essentiellement un extrait d'un fruit sélectionné dans le groupe constitué par les extraits hydroalcooliques de *Punica granatum*, *Terminalia chebula*, *Terminalia belerica*, *Cydonia oblonga*, les extraits aqueux de *Punica granatum*, *Terminalia*

belerica, *Cydonia oblonga* ou *Phyllanthus emblica* et les extraits obtenus par pressage de *Punica granatum*, *Terminalia chebula*, *Terminalia belerica*, *Cydonia oblonga* ou *Phyllanthus emblica*, contenant comme substances actives au moins un α -hydroxyacide, de l'acide ascorbique et au moins un polyphénol.

5 De manière inattendue, de tels extraits, comprenant les trois composés précités, présentent une activité dépigmentante nettement supérieure à celle d'une composition ne comportant par exemple que des polyphénols, sur la pigmentation cutanée normale et ses excès, le lentigo sénile, le chloasma, l'hyperpigmentation après usage de produits photo-sensibilisants et les tâches brunes cicatricielles.

10 Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, lesdits extraits (aussi bien les extraits obtenus par pressage que les extraits obtenus par macération alcoolique), sont ensuite concentrés à température modérée sous pression réduite, préférentiellement inférieure à 50°C, puis éventuellement portés à sec par lyophilisation ou toute autre méthode sous pression réduite et température inférieure à 50°C,
15 afin de ne pas dégrader les principes actifs des fruits.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des extraits hydroalcooliques entrant dans la composition desdites compositions conformes à l'invention. Ce procédé est caractérisé en ce qu'il comprend :

- la macération desdits fruits, sous forme sèche, fraîche ou lyophilisée, à une température comprise entre 20°C et 50°C, dans un solvant miscible à l'eau, de préférence l'éthanol, le méthanol, l'acétone, la méthyléthylcétone, plus ou moins additionnés d'eau et éventuellement

- la concentration de l'extrait obtenu à température modérée, de préférence inférieure à 50°C et sous pression réduite et

25 - le séchage de l'extrait obtenu, par lyophilisation ou toute autre méthode sous pression réduite et température inférieure à 50°C.

Selon un mode de mise en oeuvre avantageux de ce procédé, ladite macération est réalisée par macérations successives par de l'éthanol à 80 %.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des extraits obtenus par pressage entrant dans la composition desdites compositions conformes à l'invention. Ce procédé est caractérisé en ce qu'il comprend :

- le pressage desdits fruits,

- la filtration desdits fruits et éventuellement
 - la concentration de l'extrait obtenu à température modérée, de préférence inférieure à 50°C et sous pression réduite et
 - le séchage de l'extrait obtenu, par lyophilisation ou toute autre
- 5 méthode sous pression réduite et température inférieure à 50°C.

Les compositions à base d'extraits conformes à la présente invention ou l'association des composés précités sont susceptibles d'être associés à des véhicules appropriés à l'obtention de préparations pharmaceutiques et/ou cosmétiques, particulièrement efficaces dans le traitement des hyperpigmentations mélaniques indésirables

10 et notamment les tâches de rousseurs (éphélides), le masque de grossesse (chloasma), les tâches de vieillesse ou lentigo sénile, les hyperpigmentations post-traumatiques ou post-lésionnelles, les réactions de phototoxicité dues, en particulier, au parfum.

Les mêmes préparations sont également particulièrement utiles pour les sujets qui souhaitent éclaircir leur teint jugé trop foncé.

15 La présente invention a également pour objet des préparations cosmétiques à effet dépigmentant, caractérisées en ce qu'elles comprennent entre 1 et 20 % d'au moins une composition à base d'extraits telle que définie ci-dessus, associée à différents excipients ainsi qu'éventuellement à d'autres principes actifs, pour obtenir des préparations adaptées au but recherché et à l'application sur la peau, et en particulier

20 pommade, crème, lait, gel, lotion, pâte, poudre, teinture ou aérosol.

La présente invention a également pour objet des préparations pharmaceutiques, à effet dépigmentant, caractérisées en ce qu'elles comprennent entre 1 et 20 % d'au moins une composition à base d'extraits telle que définie ci-dessus, associée à différents excipients ainsi qu'éventuellement à d'autres principes actifs, pour obtenir

25 des préparations adaptées au but recherché et à l'application sur la peau, et en particulier pommade, crème, lait, gel, lotion, pâte, poudre, teinture ou aérosol.

La présente invention a, en outre, pour objet une préparation cosmétique ou pharmaceutique à effet dépigmentant, caractérisée en ce qu'elle comprend, en association, les composés présents dans les extraits selon l'invention : au moins un

30 α -hydroxyacide, de l'acide ascorbique et au moins un polyphénol, de préférence d'origine végétale, éventuellement associés à au moins un véhicule acceptable pour l'application sur la peau.

Parmi les hydroxyacides, on peut citer l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide malique ou même l'acide lactique ; parmi les polyphénols, on peut citer des polyphénols de la famille des tanins.

La présente invention a également pour objet une méthode de traitement esthétique de l'homme, pour modifier la pigmentation de la peau, comprenant l'administration topique d'une quantité appropriée d'une composition ou d'une préparation à effet dépigmentant, conformes à l'invention.

Les préparations pharmaceutiques et/ou cosmétiques selon la présente invention n'occasionnent pas d'irritation sensible de la peau et ne la sensibilisent pas et peuvent, de ce fait, être appliquées en continu pendant une longue période de temps.

On peut, comme précisé ci-dessus, utiliser indifféremment les compositions à base d'extraits obtenus à partir de l'un quelconque des fruits précités, seuls ou en mélange, dans les préparations appropriées pour l'application sur la peau.

Conformément à l'invention, un extrait sélectionné parmi les extraits hydroalcooliques de *Phyllanthus emblica*, les extraits aqueux de *Terminalia chebula* et le mélange d'extraits aqueux de *Terminalia chebula*, *Terminalia belerica* et *Phyllanthus emblica*, est utilisé pour réguler la pigmentation de la peau.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre du procédé objet de la présente invention.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

EXEMPLE 1 : Préparation de jus lyophilisé de fruits frais de *Punica granatum*.

100 kg de fruits fraîchement récoltés de *Punica granatum* sont pressés dans une presse à vis de type vinicole. Les jus recueillis, soit environ 72 kg sont tamisés sur un tamis en acier inoxydable de porosité 200 µm. Il est ensuite lyophilisé pendant 85 heures. La quantité de lyophilisat recueilli est de 3,3 kg.

EXEMPLE 2 : Préparation d'extrait hydroalcoolique de fruits secs de *Terminalia chebula*.

100 kg de fruits séchés de *Terminalia chebula* sont broyés grossièrement dans un broyeur à marteau puis immergés dans 800 litres d'éthanol à 80 %. Les
5 fruits sont soumis à une macération à 35°C sous agitation constante pendant 24 heures.

On filtre alors grossièrement pour séparer les fruits du solvant et on réitère la même opération trois fois en remplaçant exactement à chaque fois la quantité de solvant récupérée.

Les quatre macérats soit 2 700 litres environ, sont réunis et filtrés sur
10 un filtre de porosité 100 µm, puis on chasse l'éthanol par évaporation dans un appareil en continu sous pression réduite et à une température de 45°C. On obtient alors une solution aqueuse d'extrait représentant environ 150 litres. La concentration est poursuivie jusqu'à 100 litres d'extrait, après avoir ajouté aux 150 litres précédents, 50 litres de monopropylène glycol pour permettre la dissolution de tous les composants de
15 l'extrait à la concentration finale.

Cette concentration finale est de 19 %.

EXEMPLE 3 : Préparation d'extrait hydrométhanolique de fruits frais de *Phyllanthus emblica*.

100 kg de fruits fraîchement récoltés de *Phyllanthus emblica* sont
20 immergés dans 100 litres de méthanol pur. Le mélange est ensuite passé dans un homogénéiseur, afin de réaliser un broyage des fruits à 35°C.

On maintient ensuite le mélange sous agitation constante pendant 24 heures à la même température. On presse ensuite le mélange dans une presse à vis de type viticole et on filtre grossièrement pour séparer les fruits du solvant. Le volume
25 récupéré est de 168 litres.

On filtre ensuite sur un filtre de porosité 100 µm, puis on chasse le méthanol par évaporation dans un appareil, en continu sous pression réduite et à une température de 45°C. On obtient alors une solution aqueuse d'extrait représentant environ 150 litres. La concentration est poursuivie jusqu'à 50 litres d'extrait. A ce
30 stade, tout le méthanol a été évaporé. On sèche alors la solution aqueuse par lyophilisation pendant 72 heures.

Le lyophilisat obtenu représente 9,8 kg.

EXEMPLE 4 : Préparation d'extrait hydroéthanolique de fruits frais de *Cydonia oblonga*.

100 kg de fruits frais de *Cydonia oblonga* (coings) sont broyés grossièrement et leur teneur en eau est évaluée par évaporation à 110°C. Soit T cette
5 teneur.

On ajoute alors une quantité d'éthanol à 96 % telles que le titre final de l'éthanol calculé par rapport à T, soit de 60 %.

On extrait les fruits par macération 24 heures dans ce mélange, puis on tamise la matière solide, on centrifuge le tamisat et la partie solide totale est pressée
10 dans une presse à vis. On reprend ensuite la partie solide par un volume d'alcool à 70 % correspondant au volume de centrifugat recueilli. Le mélange est mis à macérer 24 heures, puis on réitère l'opération deux fois.

Les phases liquides (environ 450 litres) sont réunies, filtrées et concentrées sous pression réduite à une température inférieure à 45°C jusqu'à un volume
15 de 50 litres, puis lyophilisées. On obtient un poids de lyophilisat de 22 kg.

EXEMPLE 5 : Préparation d'extrait aqueux de fruits secs de *Terminalia belerica*.

100 kg de fruits séchés de *Terminalia belerica* sont broyés grossièrement dans un broyeur à marteau puis immergés dans 1 000 litres d'eau distillée à laquelle on ajoute 1 litre de chloroforme, pour éviter les contaminations fongiques.

20 Les fruits sont soumis à une macération à 45°C sous agitation constante pendant 96 heures. On filtre alors grossièrement pour séparer les fruits du solvant et on réitère la même opération trois fois en remplaçant exactement à chaque fois la quantité de solvant récupérée.

Les quatre macérats soit 3 100 litres environ, sont réunis et filtrés sur
25 un filtre de porosité 100 µm, puis on concentre dans un appareil, en continu sous pression réduite et à une température de 50°C. On obtient alors une solution aqueuse d'extrait représentant environ 170 litres. La concentration est poursuivie jusqu'à 100 litres d'extrait après avoir ajoutés aux 150 litres précédents, 50 litres de monopropylène glycol pour permettre la dissolution de tous les composants de l'extrait à la
30 concentration finale. Cette concentration finale est de 21 %.

EXEMPLE 6 : Evaluation *in vitro* du pouvoir inhibiteur des extraits de *Phyllanthus emblica* sur la tyrosinase.

La tyrosinase utilisée ici est extraite de champignons et fournie par les Laboratoires Sigma (réf. : T-7755).

5 * Réactifs :

- Solution mère de tyrosinase : solution A

tyrosinase : 5 mg

tampon phosphate pH 6,5 : 5 ml

- Solution enzymatique : solution E

10 solution A : 0,1 ml

tampon pH 6,5 : 10 ml

- Solution mère d'extrait : solution B

extrait : 5 mg

tampon pH 6,5 : 5 ml

15 Dans le cas d'extrait en solution, on ramène la quantité d'extrait sec à sa correspondance en solution.

- Solution d'extrait inhibiteur : solution I

solution B : 0,1 ml

tampon pH 6,5 : 1 ml

20 - Solution de substrat : solution S

(L)Dopa (Sigma D.9628) : 10 mg

tampon pH 6,5 : 10 ml

* Essai :

On réalise une solution servant de blanc pour la mesure du témoin :

25 tampon pH 6,5 : 1,5 ml

solution E : 0 ml

solution S : 1 ml

Une solution témoin :

tampon pH 6,5 : 0,5 ml

30 solution E : 1 ml

solution S : 1 ml

Une solution servant de blanc pour la mesure de l'essai :

tampon pH 6,5 : 1,4 ml
 solution E : 0 ml
 solution S : 1 ml
 solution I : 0,1 ml

Et une solution essai proprement dite :

tampon pH 6,5 : 0,4 ml
 solution E : 1 ml
 solution S : 1 ml
 solution I : 0,1 ml.

On mesure ainsi en lecture double faisceau l'évolution dans le temps de la densité optique d'abord du témoin à 450 nm, contre son blanc, puis on mesure l'évolution dans le temps de la densité optique de l'essai proprement dit contre son propre blanc à la même longueur d'onde.

*** Résultats :**

On calcule l'inhibition en déterminant l'écart entre la vitesse V_1 d'augmentation de la D.O. du témoin et la vitesse V_2 d'augmentation de la D.O. de l'essai pendant les 100 premières secondes où la courbe d'évolution est assimilable à une droite. L'inhibition exprimée en pourcentage est définie par : $I = 100 (V_1 - V_2) / V_1$.

Extraits testés	Inhibition mesurée
Jus lyophilisé de fruits frais de <i>Phyllanthus emblica</i>	43
Extrait hydroalcoolique de fruits secs de <i>Phyllanthus emblica</i>	28
Extrait hydrométhanolique de fruits frais de <i>Phyllanthus emblica</i>	34
Extrait aqueux de fruits secs de <i>Phyllanthus emblica</i>	22

EXEMPLE 7 : Evaluation *in vivo* du pouvoir inhibiteur d'une crème à base d'extraits divers de *Terminalia chebula* sur la polymérisation oxydative de la mélanine.

La mélanine est formée d'une façon très complexe à partir de la tyrosine jusqu'à la Dopa puis au dopachrome, exclusivement par voie enzymatique. Toutefois, les étapes ultérieures évoluent en partie sans intervention enzymatique.

Cette évolution est en partie induite par les rayons ultraviolets A qui provoquent une augmentation brutale de la pigmentation de la peau que l'on appelle pigmentation instantanée. Cette pigmentation est en fait le résultat de la polymérisation oxydative de la mélanine déjà présente dans les couches cornées de l'épiderme qui voit
5 alors sa coloration intensifiée.

On peut donc réaliser un test sur une préparation contenant 5 % d'extrait de *Terminalia chebula* appliquée sur la peau du dos de sujets volontaires quatre fois par jour pendant trois jours avant le test, une zone étant traitée par la crème contenant l'extrait et une zone du même sujet étant traitée par la même crème ne con-
10 tenant pas d'extrait comme témoin.

Les sujets sont ensuite irradiés une fois par une dose d'UVA telle, que la pigmentation instantanée soit dans des limites facilement mesurables. Cette mesure est effectuée par un chromamètre Minolta selon l'unique paramètre L.

* Formule de crème :

15	Stéarate de glycérol	16
	Alcool cétylstéarylique polyoxyéthyléné	8
	Octyldodécanol	12
	Huile d'amande douce	5
	Glycérol	5
20	Extrait de <i>Terminalia chebula</i>	5
	Mélange de nipaesters dans du phénoxyéthanol	0,5
	Eau purifiée	48,5

Soit L_1 la valeur trouvée pour la zone témoin et L_2 la valeur de la zone essai. On définit l'inhibition exprimée en pourcentage par : $I = 100 (L_1 - L_2) / L_1$.

25 * Résultats :

Extraits testés	Inhibition mesurée
Jus lyophilisé de fruits frais de <i>Terminalia chebula</i>	22
Extrait hydroalcoolique de fruits secs de <i>Terminalia chebula</i>	24
Extrait hydrométhanolique de fruits frais de <i>Terminalia chebula</i>	21
Extrait aqueux de fruits secs de <i>Terminalia chebula</i>	19

EXEMPLE 8 : Etude *in vivo* d'une crème à base d'un mélange d'extrait de *Phyllanthus emblica* et d'extrait de *Cydonia oblonga* sur la pigmentation de la peau de sujets noirs.

On réalise un test sur une préparation contenant 15 % d'extrait de *Phyllanthus emblica* appliquée sur la peau de l'avant-bras de 15 sujets volontaires quatre fois par jour pendant 21 jours, une zone étant traitée par la crème contenant l'extrait et une zone du même sujet étant traitée par la même crème ne contenant pas d'extrait comme témoin. On mesure chaque semaine l'intensité de la coloration de la peau par un chromamètre Minolta selon l'unique paramètre L.

10	* Formule de crème :	
	Stéarate de glycérol	12
	Alcool cétylstéarylique polyoxyéthyléné	10
	Octyldodécanol	8
	Huile d'amande douce	5
15	Glycérol	1
	Lyophilisat de <i>Phyllanthus emblica</i>	10
	Extrait alcoolique de <i>Cydonia oblonga</i>	5
	Mélange de nipaesters dans du phénoxyéthanol	0,5
	Eau purifiée	48,5

20 *** Résultats :**

En 21 jours, la diminution de la couleur de la zone de peau traitée avec la crème contenant l'extrait, comparativement à la zone traitée par de la crème sans extrait est en moyenne de 31 %.

EXEMPLE 9 : Etude clinique d'une crème à base d'extrait de *Punica granatum* sur le lentigo sénile.

On choisit 50 patients volontaires âgés de 46 à 78 ans parmi lesquels 34 femmes et tous présentant des lentigo séniles marqués. Les patients sont traités trois fois par jour pendant 12 semaines par application de la crème utilisée dans l'exemple 7.

Les tâches hyperpigmentaires sont enregistrées juste avant le test par des photographies selon des conditions standardisées.

A la fin du traitement, on évalue d'une façon qualitative, les résultats du traitement.

*** Résultats :**

Sur les 50 patients traités, 7 ont abandonné pour des raisons non liées à la tolérance du produit et 1 pour des raisons d'irritation bénigne provoquant un inconfort à la deuxième semaine.

- 5 Sur les 42 restant à la fin du test, 4 ont vu disparaître totalement leurs tâches, 17 ont manifesté une diminution très importante, 7 une bonne diminution, 4 une faible et 6 n'ont eu aucun résultat :

Résultats obtenus	Patients %
Disparition totale	8
Diminution très importante	34
Diminution nette	14
Diminution faible	8
Pas de diminution	12
Abandon	14

10 EXEMPLE 10 : Formulations.**a) Crème :**

	Stéarate de glycérol	4
	Acide palmito-stéarique	8
	Alcool cétostéarylique polyoxyéthyléné	3
15	Octyldodécanol	15
	Esters d'acides gras à longue chaîne	2
	Huile de paraffine visqueuse	15
	Extrait hydroalcoolique de <i>Terminalia Chebula</i>	15
	Triéthanolamine	0,2
20	Nipaesters	0,3
	Parfum	0,3
	Eau purifiée	37,2

b) Emulsion pour le corps :

	Stéarate de glycérol	3
25	Alcool cétostéarylique	2
	Alcool cétostéarylique polyoxyéthyléné	3
	Monooléate de glycérol	0,5

	Octyldodécanol	10
	Dioctylcyclohexane	6
	Jus de fruits de <i>Punica granatum</i> lyophilisé	1
	Mélange de nipaesters dans du phénoxyéthanol	0,5
5	Parfum	0,2
	Eau purifiée	73,8
	c) <u>Gel</u> :	
	Acide polyacrylique réticulé	1,5
	Extrait aqueux de <i>Terminalia belerica</i>	20
10	NaOH	0,25
	Parfum	0,3
	Mélange de nipaesters dans du phénoxyéthanol	0,5
	Eau purifiée	77,65
	d) <u>Lotion</u> :	
15	Extrait hydrométhanolique de <i>Phyllanthus emblica</i>	3
	Monopropylène glycol	10
	Glycérol	10
	Parfum	0,2
	Nipaesters	0,3
20	Eau purifiée	76,5

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du

25 cadre, ni de la portée, de la présente invention.

REVENDICATIONS

1°) Compositions à base de plantes, régulatrices de la pigmentation cutanée, caractérisées en ce qu'elles comprennent essentiellement un extrait d'un fruit sélectionné dans le groupe constitué par les extraits hydroalcooliques de *Punica granatum*, *Terminalia chebula*, *Terminalia belerica*, *Cydonia oblonga*, les extraits aqueux de *Punica granatum*, *Terminalia belerica*, *Cydonia oblonga* ou *Phyllanthus emblica* et les extraits obtenus par pressage de *Punica granatum*, *Terminalia chebula*, *Terminalia belerica*, *Cydonia oblonga* ou *Phyllanthus emblica*, contenant comme substances actives au moins un α -hydroxyacide, de l'acide ascorbique et au moins un polyphénol.

2°) Procédé de préparation des compositions selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend :

- la macération desdits fruits, sous forme sèche, fraîche ou lyophilisée, à une température comprise entre 20°C et 50°C, dans un solvant miscible à l'eau, de préférence l'éthanol, le méthanol, l'acétone, la méthyléthylcétone, plus ou moins additionnés d'eau et éventuellement

- la concentration de l'extrait obtenu à température modérée, de préférence inférieure à 50°C et sous pression réduite et

- le séchage de l'extrait obtenu, par lyophilisation ou toute autre méthode sous pression réduite et température inférieure à 50°C.

3°) Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que ladite macération est réalisée par macérations successives par de l'éthanol à 80 %.

4°) Procédé de préparation des compositions selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend :

- le pressage desdits fruits,

- la filtration desdits fruits et éventuellement

- la concentration de l'extrait obtenu à température modérée, de préférence inférieure à 50°C et sous pression réduite et

- le séchage de l'extrait obtenu, par lyophilisation ou toute autre méthode sous pression réduite et température inférieure à 50°C.

5°) Préparations cosmétiques à effet dépigmentant, caractérisées en ce qu'elles comprennent entre 1 et 20 % d'au moins une composition à base d'extraits

selon la revendication 1, associée à différents excipients ainsi qu'éventuellement à d'autres principes actifs, pour obtenir des préparations adaptées à l'application sur la peau, et en particulier pommade, crème, lait, gel, lotion, pâte, poudre, teinture ou aérosol.

- 5 6°) Préparations pharmaceutiques, à effet dépigmentant, caractérisées en ce qu'elles comprennent entre 1 et 20 % d'au moins une composition à base d'extraits selon la revendication 1, associée à différents excipients ainsi qu'éventuellement à d'autres principes actifs, pour obtenir des préparations adaptées à l'application sur la peau, et en particulier pommade, crème, lait, gel, lotion, pâte,
10 poudre, teinture ou aérosol.

- 7°) Préparation cosmétique à effet dépigmentant, caractérisée en ce qu'elle comprend, en association, les composés présents dans les extraits selon la revendication 1 : au moins un α -hydroxyacide, de l'acide ascorbique et au moins un polyphénol, éventuellement associés à au moins un véhicule acceptable, pour
15 l'application sur la peau.

- 8°) Préparation pharmaceutique à effet dépigmentant, caractérisée en ce qu'elle comprend, en association, les composés présents dans les extraits selon la revendication 1 : au moins un α -hydroxyacide, de l'acide ascorbique et au moins un polyphénol, éventuellement associés à au moins un véhicule acceptable, pour
20 l'application sur la peau.

- 9°) Méthode de traitement esthétique de l'homme, pour modifier la pigmentation de la peau, comprenant l'administration topique d'une quantité appropriée d'une préparation à effet dépigmentant selon la revendication 5 ou la revendication 7.

- 25 10°) Utilisation d'un extrait sélectionné parmi les extraits hydro-alcooliques de *Phyllanthus emblica*, les extraits aqueux de *Terminalia chebula* et le mélange d'extraits aqueux de *Terminalia chebula*, *Terminalia belerica* et *Phyllanthus emblica*, pour réguler la pigmentation de la peau.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 96/00211

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K7/48 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 345 571 (EAU DE COLOGNE & PARFUMERIE-FABRIK GLOCKENGASSE) 13 December 1989 see the whole document ---	1-10
A	GB,A,2 274 058 (ELADEVI SHAH) 13 July 1994 see the whole document ---	1-10
A	EP,A,0 435 556 (ASAMA CHEMICAL CO) 3 July 1991 see page 2, line 35 - line 44 see page 3, line 31 - line 36; claims 1,7 ---	1-10
A	EP,A,0 294 808 (LION CORPORATION) 14 December 1988 see the whole document ---	1-10
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 May 1996

Date of mailing of the international search report

29 May 1996 (29.05.96)

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (- 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (- 31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In tional Application No
PCT/FR 96/00211

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Week 9403 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-022808 XP002003274 & JP,A,05 331 041 (MIKIMOTO KK) see abstract ---	1-10
A	DATABASE WPI Week 9402 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-012181 XP002003275 & JP,A,05 320 037 (MIKIMOTO KK) see abstract ---	1-10
A	DATABASE WPI Week 9401 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-002290 XP002003276 & JP,A,05 310 745 (TAKEDA CHEM IND) see abstract ---	1-10
A	DATABASE WPI Week 9513 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 95-093770 XP002003277 & JP,A,07 017 873 (KIRINJO KK) see abstract ---	1-10
A	DATABASE WPI Week 9423 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-188869 XP002003278 & JP,A,06 128 123 (SANSEI SEIYAKU KK) see abstract ---	1-10
A	DATABASE WPI Week 9530 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 95-224715 XP002003279 & CN,A,1 086 532 (NANYUAN YONGFANG DEV CO) see abstract -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/00211

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-345571	13-12-89	DE-A- 3824350 AU-B- 3691589 CA-A- 1334578 WO-A- 8911847 JP-T- 2504638	21-12-89 05-01-90 28-02-95 14-12-89 27-12-90
GB-A-2274058	13-07-94	NONE	
EP-A-435556	03-07-91	JP-A- 3193713 CA-A- 2031760	23-08-91 26-06-91
EP-A-294808	14-12-88	JP-A- 1079103 JP-C- 1839986 DE-A- 3870314 US-A- 5073545	24-03-89 25-04-94 27-05-92 17-12-91

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) No

PCT/FR 96/00211

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K7/48 A61K35/78

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 345 571 (EAU DE COLOGNE & PARFUMERIE-FABRIK GLOCKENGASSE) 13 Décembre 1989 voir le document en entier ---	1-10
A	GB,A,2 274 058 (ELADEVI SHAH) 13 Juillet 1994 voir le document en entier ---	1-10
A	EP,A,0 435 556 (ASAMA CHEMICAL CO) 3 Juillet 1991 voir page 2, ligne 35 - ligne 44 voir page 3, ligne 31 - ligne 36; revendications 1,7 ---	1-10
A	EP,A,0 294 808 (LION CORPORATION) 14 Décembre 1988 voir le document en entier ---	1-10
-/--		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 Mai 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29 mai 1996 (29.05.96)

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fischer, J.P.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De la le Internationale No
PCT/FR 96/00211

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Categorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>DATABASE WPI Week 9403 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-022808 XP002003274 & JP,A,05 331 041 (MIKIMOTO KK) voir abrégé</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-10
A	<p>DATABASE WPI Week 9402 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-012181 XP002003275 & JP,A,05 320 037 (MIKIMOTO KK) voir abrégé</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-10
A	<p>DATABASE WPI Week 9401 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-002290 XP002003276 & JP,A,05 310 745 (TAKEDA CHEM IND) voir abrégé</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-10
A	<p>DATABASE WPI Week 9513 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 95-093770 XP002003277 & JP,A,07 017 873 (KIRINJO KK) voir abrégé</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-10
A	<p>DATABASE WPI Week 9423 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-188869 XP002003278 & JP,A,06 128 123 (SANSEI SEIYAKU KK) voir abrégé</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-10
A	<p>DATABASE WPI Week 9530 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 95-224715 XP002003279 & CN,A,1 086 532 (NANYUAN YONGFANG DEV CO) voir abrégé</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Organisation Internationale No

PCT/FR 96/00211

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication	
EP-A-345571	13-12-89	DE-A-	3824350	21-12-89
		AU-B-	3691589	05-01-90
		CA-A-	1334578	28-02-95
		WO-A-	8911847	14-12-89
		JP-T-	2504638	27-12-90

GB-A-2274058	13-07-94	AUCUN		

EP-A-435556	03-07-91	JP-A-	3193713	23-08-91
		CA-A-	2031760	26-06-91

EP-A-294808	14-12-88	JP-A-	1079103	24-03-89
		JP-C-	1839986	25-04-94
		DE-A-	3870314	27-05-92
		US-A-	5073545	17-12-91

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.